

# Novel benzothiazinecarboxamides having antiarthritic activity

**Publication number:** DE3407505

**Publication date:** 1985-09-05

**Inventor:** UHLENDORF JOACHIM DIPL CHEM DR (DE); LEYCK SIGURD DIPL BIOL DR (DE)

**Applicant:** NATTERMANN A & CIE (DE)

**Classification:**

- **International:** C07D417/12; C07D417/00; (IPC1-7): C07D279/02; A61K31/54; C07D417/12

- **european:** C07D417/12

**Application number:** DE19843407505 19840301

**Priority number(s):** DE19843407505 19840301

[Report a data error here](#)

## Abstract of DE3407505

The present invention relates to novel benzothiazinecarboxamides of the general formula I and to their pharmaceutically tolerable salts, a process for their preparation and pharmaceutical preparations containing them.

---

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

⑨ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift

⑪ DE 3407505 A1

⑤ Int. Cl. 4:

C07D 279/02

C 07 D 417/12

A 61 K 31/54

DE 3407505 A1

⑩ Aktenzeichen: P 34 07 505.4

⑩ Anmeldetag: 1. 3. 84

⑩ Offenlegungstag: 5. 9. 85

⑦ Anmelder:

A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

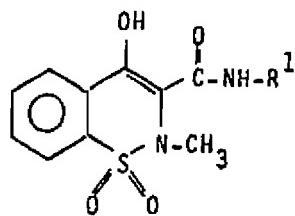
⑦ Erfinder:

Uhlendorf, Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 5042 Erftstadt,  
DE; Leyck, Sigurd, Dipl.-Biol. Dr., 5024 Pulheim, DE

~~Erfindungsvorlage~~

④ Neue Benzothiazin-carbonsäureamide mit antiarthritischer Wirksamkeit

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzothiazincarbonsäureamide der allgemeinen Formel I



sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Verfahren  
zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische  
Präparate.

DE 3407505 A1

1

5

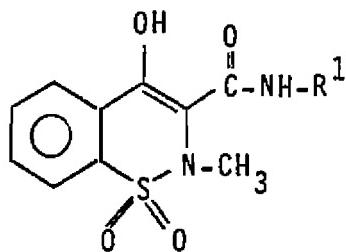
10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH  
 Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Neue Benzothiazin-carbonsäureamide mit  
 antiarthritischer Wirksamkeit

20 Patentansprüche

1. Benzothiazin-carbonsäureamide der Formel I

25



I

30 worin

35

R¹ einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder  
 teilhydrierten, gegebenenfalls mit einem 5- oder  
 6-gliedrigen Ring anellierten Heterocycl-,  
 Heterocyclalkyl-, Heterocyclarylrest mit 1-3  
 Heteroatomen der Elemente Stickstoff und

1

Schwefel bedeutet, der gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Oxo, C<sub>1</sub>-3-Alkyl, C<sub>1</sub>-3-Alkoxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-3-Alkylthio, C<sub>1</sub>-3-Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkythio, C<sub>3</sub>-6-Cycloalkyl substituiert ist, und deren pharmazeutisch verträgliche Salze,  
ausgenommen von der Erfindung sind Verbindungen, bei denen R<sup>1</sup> 2-Pyridyl, 2-Thiazolyl oder 2-Pyrazolyl bedeutet.

10

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

15

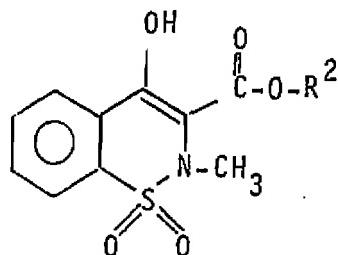
R<sup>1</sup> 2-(2-Thiazolinyl), 2-(4,5-Trimethylen-thiazolyl), 2-(4-Tetramethylen-thiazolyl), 2-(4-Ethoxycarbonyl-thiazolyl), 2-(5-Chlor-thiazolyl), 2-Picoly1, 3-Picoly1, 4-(1-Imidazolyl)-phenyl, 5-(3-Methyl-isothiazolyl), 2-(1-Methyl-4-hydroxyimidazolyl), 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(5-Cyclopropyl-1,3,4-thiadiazolyl), 2-(5-Mercapto-1,3,4-thiadiazolyl), 2-(5-Methylthio-1,3,4-thiadiazolyl), 2-(5-Ethoxycarbonylethylthio-1,3,4-thiadiazolyl), 3-(4-Hydroxychinolyl), 3-(Dihydro-1-methyl-4-Oxobenzo/b/pyridyl)  
bedeutet.

25

30

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Benzothiazincarbonsäureester der Formel II,

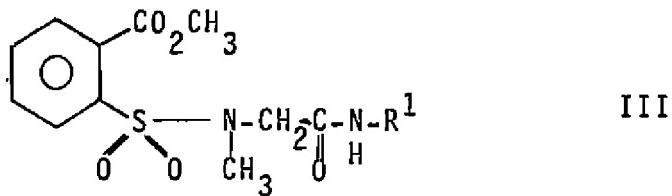
35



1       worin R<sup>2</sup> eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, mit  
       einem Amin der Formel R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>, wobei R<sup>1</sup> die in Formel I  
       angegebene Bedeutung in einem geeigneten Lösungsmittel  
       wie Toluol oder Xylool bei Temperaturen von 110-150°C,  
 5       vorzugsweise 120-140°C umsetzt.

10      4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I  
       gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet,  
       daß man Sulfonamidester der Formel III

15



20

in einem geeigneten protischen oder aprotischen  
       Lösungsmittel wie Methanol, Dioxan, Tetrahydrofuran,  
       Dimethylformamid bei 60-120°C in Gegenwart geeigneter  
       Basen wie Alkalihydride, -amide oder -alkoholate cycli-  
       siert.

25

5. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß  
       sie eine Verbindung der Formel I oder deren pharmazeu-  
       tisch verträgliches Salz gemäß den Ansprüchen 1 und 2  
       als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen  
       Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

30

35

1

5

10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

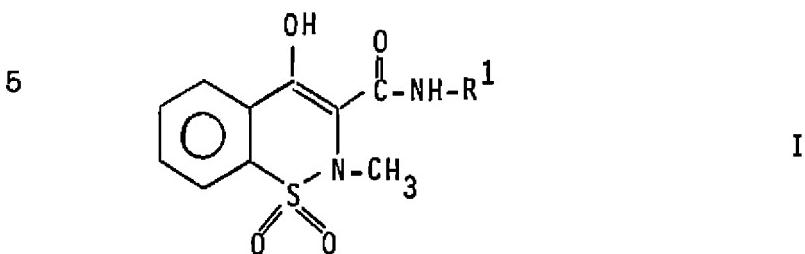
15 Titel: Neue Benzothiazin-carbonsäureamide mit  
antiarthritischer Wirksamkeit

20 Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Benzothiazin-carbonsäureamide und deren physiologisch verträgliche Additionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und ihre Verwendung bei der Prophylaxe und Therapie rheumatischer Erkrankungen, besonders bei Arthrose.

3-Carbamoyl-1,2-benzothiazin-1,1-dioxide mit einem heterocyclischen Substituenten am Amid-Stickstoff wurden zum 30 erstenmal im US-Patent 3,591,584 beschrieben. Da die Substanzen gute antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften zeigen, werden einige in der Therapie von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verwendet, obwohl sie die Nachteile aller bekannten nichtsteroidalen Therapeutika wie Magenunverträglichkeit mit Ulcusbildung oder 35 gastrointestinalen Irritationen aufweisen.

1 Es wurde nun gefunden, daß Benzothiazincarbasäureamide der  
Formel I



10 worin

15 R<sup>1</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder teil-  
hydrierten, gegebenenfalls mit einem 5- oder 6-glied-  
rigen Ring anellierten Heterocyclyl-, Heterocyclyl-  
alkyl-, Heterocyclarylrest mit 1-3 Heteroatomen der  
Elemente Stickstoff und Schwefel bedeutet, der gege-  
benenfalls durch Halogen, Hydroxy, Oxo, C<sub>1-3</sub>-Alkyl,  
C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Mercapto, C<sub>1-3</sub>-Alkylthio, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-  
carbonyl, Alkoxy carbonylakylthio, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl  
20 substituiert ist und deren pharmazeutisch verträgli-  
che Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften  
aufweisen.

25 Ausgenommen von der Erfindung sind Verbindungen der Formel  
I, bei denen R<sup>1</sup> 2-Pyridyl, 2-Thiazolyl oder 3-Pyrazolyl  
bedeutet.

30 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, bei denen R<sup>1</sup>  
2-(2-Thiazolinyl), 2-(4,5-Trimethylen-thiazolyl), 2-(4,5-  
Tetramethylen-thiazolyl), 2-(4-Ethoxycarbonyl-thiazolyl),  
2-(5-Chlor-thiazolyl), 2-Picolyl, 3-Picolyl, 4-(1-Imidazo-  
lyl)-phenyl, 5-(3-Methyl-isothiazolyl), 2-(1-Methyl-4-  
hydroxy-imidazolyl), 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(5-Cyclo-  
propyl-1,3,4-thiadiazolyl), 2-(5-Mercapto-1,3,4-thiadiazoz-  
35 lyl), 2-(5-Methylthio-1,3,4-thiadiazolyl), 2-(5-Ethoxycar-  
bonylethylthio-1,3,4-thiadiazolyl), 3-(4-Hydroxychinolyl),

1 3-(Dihydro-1-methyl-4-oxo-benzo/b/pyridyl), bedeutet.

In der Erfindung enthalten sind auch pharmazeutisch verwendbare Additionssalze von Verbindungen der Formel I.

5 Die Hydroxylgruppe des Benzothiazins besitzt als Enol saure Eigenschaften und kann mit Basen pharmazeutisch verträgliche Salze bilden. Dazu können anorganische und organische Basen Verwendung finden, beispielsweise Natrium-, Kalium-, Lithium- und Calciumhydroxid bzw. Triethanolamin,  
10 Triethylamin, Diethylamin.

Verbindungen der Formel I, die einen basischen Heterocyclus enthalten, können pharmazeutisch verwendbare Säure-additionssalze ergeben. Diese werden beispielsweise mit starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B.

15 Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Salzsäure, mit starken organischen Carbonsäuren, wie Niederalkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure, wie gegebenenfalls ungesättigte Dicarbonsäuren, z.B. Oxal-, Malon-, Malein- oder Fumarsäure, oder wie Hydroxycarbonsäuren,  
20 z.B. Weinsäure oder Citronensäure, oder mit Sulfonsäuren, wie Niederalkan- oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonsäuren, z.B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure gebildet.

25 Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise:

N-[2-(2-Thiazolinyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

30 N-[2-(4,5-Trimethylen-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

N-[2-(4,5-Tetramethylen-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

A7

1 N-[2-(4-Ethoxycarbonyl-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

5 N-[2-(5-Chlor-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

N-(2-Picoly1)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

10 N-(3-Picoly1)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

15 N-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

N-[5-(3-Methyl-isothiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

20 N-[2-(4-Hydroxy-1-methyl-imidazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

N-[2-(1,3,4-Thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

25 N-[2-(5-Cyclopropyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

30 N-[2-(5-Mercapto-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

N-[2-(5-Methylthio-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

35 N-[2-(5-Ethoxycarbonylethylthio-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

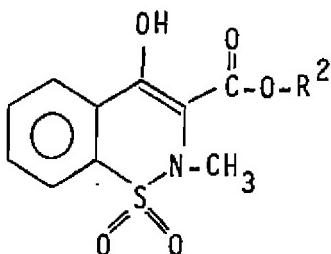
<sup>1</sup> N-[3-(4-Hydroxy-chinolyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

<sup>5</sup> N-[3-(Dihydro-1-methyl-4-oxo-benzo/b/pyridyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Die Verbindungen der Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere besitzen sie eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung, die sich durch <sup>10</sup> Reduktion des durch Carragenin erzeugten Pfotenödems und im Adjuvans-Arthritis-Modell nachweisen lässt. Sie eignen sich daher besonders zur Therapie von rheumatischen Krankheiten, wie z.B. Arthrosen.

<sup>15</sup> Die Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt unter an sich bekannten Bedingungen. Beim Verfahren 1 wird ein Benzothiazin-carbonsäureester der Formel II,

20

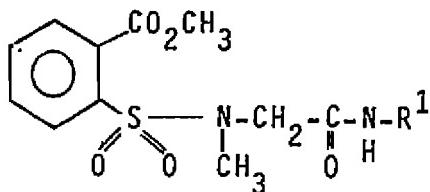


II

<sup>25</sup> worin R<sup>2</sup> eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, mit einem Amin der Formel R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> umgesetzt, wobei R<sup>1</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt. Die Aminolyse des Esters wird am vorteilhaftesten bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt, wobei der entstehende Alkohol <sup>30</sup> azeotrop oder durch Verwendung eines Molekularsiebs entfernt wird. Bevorzugte Lösungsmittel für die Reaktion sind Xylol und Toluol bei Temperaturen von 110-150°C, vorzugsweise 120-140°C.

- 1 Das Verfahren 2 geht von Sulfonamidestern der allgemeinen  
Formel III aus,

5



III

- 10 die unter Basenkatalyse zu den 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxiden cyclisiert werden.  
Die Umsetzung wird in einem Lösungsmittel bei Temperaturen von 60-120°C durchgeführt. Als Lösungsmittel eignen sich protische und aprotische, beispielsweise Methanol, Dioxan,  
15 Tetrahydrofuran, Dimethylformamid. Als Basen kommen Alkalihydride, -amide, oder -alkoholate in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche Verbindungen der Formel I enthalten.  
20 Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen wie oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung, welche die pharmazeutischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem üblichen, pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.  
25 Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, wie z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Bei oraler Applikation liegt die Dosierung der Verbindungen üblicherweise zwischen 10 - 1000 mg pro Tag, vorzugsweise zwischen 30 - 300 mg und kann ein- oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal täglich, verabreicht werden.

- 1 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird  
durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die angege-  
benen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelz-  
punktbestimmungsapparat gemessen und sind mit °C angegeben  
5 und nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät  
Perkin Elmer 257 und die Massenspektren mit dem Gerät  
Varian MAT-311-A (70 eV) aufgenommen.

10

15

20

25

30

35

*6/11*1 Beispiel 1

N-[2-(4,5-Trimethylen-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

- 5 Eine Lösung von 2,7 g 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid und 1,4 g 2-Amino-4,5-trimethylen-thiazol in 160 ml Xylol wird unter Rückfluß erhitzt, wobei langsam Xylol abdestilliert. Die Lösungsmittelmenge wird dabei durch kontinuierliches Zu-
- 10 tropfen konstant gehalten. Nach ca. 15 Stunden wird zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die mit Chloroform eluierte Hauptfraktion ergibt mit Ether verrieben 1,9 g hellgelbe Kristalle von N-[2-(4,5-Trimethylen-thiazolyl)]-
- 15 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Schmelzpunkt 246-247°C.

IR (KBr): 1634 cm<sup>-1</sup>

MS: M<sup>+</sup> 377

20 Beispiel 2

N-[2-(4,5-Tetramethylen-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

- 25 Ein Gemisch aus 2,7 g 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid und 1,54 g 2-Amino-4,5-tetramethylen-thiazol und 150 ml Xylol wird unter Rühren 11 Stunden auf Siedetemperatur gehalten unter gleichzeitigem Abdestillieren des Lösungsmittels. Die
- 30 Lösung wird unter Rühren abgekühlt, der Feststoff abfiltriert und mit Methanol und Ether gewaschen. Man erhält 1,1 g gelbe Kristalle von N-[2-(4,5-Tetramethylen-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Schmelzpunkt 252-254°C.

35 IR (KBr): 1633 cm<sup>-1</sup>

MS: M<sup>+</sup> 391

12

## 1 Beispiel 3

<sup>5</sup> N-*[2-(1,3,4-Thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid*

Zu 1,85 g 2-Methoxycarbonyl-phenylsulfonyl-N-2-(1,3,4-thiadiazolyl)-sarkosinamid in 50 ml Tetrahydrofuran werden 0,24 g Natriumhydrid gegeben und 54 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Die Wasserphase wird abgetrennt, mit 2-normaler Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und liefert 564 mg Rückstand, der aus 15 Methylenchlorid/Cyclohexan umkristallisiert wird. Man erhält 260 mg von N-[2-(1,3,4-Thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Schmelzpunkt 229–231 °C.

### Beispiel 4

25 Nach der Methodik der Beispiele 1 bis 3 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

N-[2-(2-Thiazolinyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 310-312°C

<sup>30</sup> N-*[(2-(4-Ethoxycarbonyl-thiazolyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid] Fp. 263-264°C*

N-/[2-(5-Chlorthiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 235-236°C

10/13

1 N-/[2-(5-Mercapto-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-  
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 276-278°C

5 N-/[2-(5-Methylthio-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-  
methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid  
Fp. 280°C (Zers.)

10 N-/[2-(5-Cyclopropyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-  
methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid  
Fp. 212-214°C

15 N-/[2-(5-Ethoxycarbonylethylthio-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-  
hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-  
dioxid Fp 232-231°C

N-/[5-(3-Methyl-isothiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-  
benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 257-258°C

20 N-(2-Picollyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-  
carboxamid-1,1-dioxid Fp. 196-199°C

N-(3-Picollyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-  
carboxamid-1,1-dioxid Fp. 171-173°C

25 N-/[2-(4-Hydroxy-1-methyl-imidazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-  
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 241-243°C

30 N-/[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-  
benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 255-257°C

N-/[3-(4-Hydroxy-chinolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-  
benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 335-336°C

35 N-/[3-(Dihydro-1-methyl-4-oxo-benzo/b/pyridyl)]-4-hydroxy-  
2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid  
Fp. 288-290°C